

**Die Viskosität des Blutes
Plättchenaggregation
und Plättchenadhaesion
unter verschiedenen Bedingungen**

Hilmar Jobst

1973

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

DIE VISKOSITÄT DES BLUTES
PLÄTTCHENAGGREGATION UND PLÄTTCHENADHÄESION
UNTER VERSCHIEDENEN BEDINGUNGEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Hilmar J o b s t
aus Komotau / CSSR

München 1973



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. Hess
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1973

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A EINLEITUNG:	
Die Viskosität des Blutes, Adhaesivität und Aggregation der Thrombozyten	4
B METHODIK	
1. Viskosimeter	8
a) Beschreibung des Gerätes	8
b) Fehlerquellen	8
2. Plättchen-Agglutinationstest (PAT) nach Breddin ..	9
a) Ausführung	9
b) Fehlerquellen beim PAT	9
3. Plättchen-Adhaesions-Index nach Breddin	10
a) Ausführung	10
b) Fehlerquellen beim PAI	11
4. Reproduzierbarkeit	11
C ERGEBNISSE	
I. Viskositätsuntersuchung an oberen und unteren Extremitäten	13
1. Versuchsanordnung	13
2. Patientengut	13
3. Ergebnisse	13
a) Viskosität	13
b) PAI und PAT	14
II. Viskosität vor und nach Arbeit	16
1. Versuchsanordnung	16
2. Patientengut	16
3. Ergebnisse	16
a) Viskosität	16
b) PAI und PAT	16
III. Viskosität bei Verschlüssen in Extremitäten	19
1. Versuchsanordnung	19
2. Patientengut	19

	<u>Seite</u>
3. Ergebnisse	19
a) Viskosität	19
b) PAI und PAT	19
IV. Viskosität und Blutdruck in Narkose	24
1. Versuchsanordnung	24
2. Patientengut	24
3. Ergebnisse	24
V. Viskosität bei Patienten mit Sympathektomie	26
1. Versuchsanordnung	26
2. Patientengut	26
3. Ergebnisse	26
VI. Viskosität des Nativ-, Citrat- und Heparinblutes	27
1. Versuchsanordnung	27
2. Ergebnisse	27
VII. Einfluß der Temperatur auf die Viskosität von Ci- tratblut	30
1. Versuchsanordnung	30
2. Ergebnisse	30
VIII. Viskosität des Citratplasmas	31
1. Versuchsanordnung	31
2. Ergebnisse	31
IX. Wirkung von Heparin (Liquemin) auf die Viskosität in vivo	33
1. Versuchsanordnung	33
2. Ergebnisse	33
X. Wirkung von ATP (Laevadosin) auf die Viskosität in vivo	35
1. Versuchsanordnung	35
2. Ergebnisse	35

	<u>Seite</u>
XI. Wirkung von Adrenalin auf die Viskosität in vitro	36
1. Versuchsanordnung	36
2. Ergebnisse	36
XII. Viskosität bei Gaben von Laevadosin in Nativblut	37
XIII. Viskositätsänderung durch Laevadosin und reines ATP (Triadenyl) in heparinisiertem Blut	38
D DISKUSSION DER ERGEBNISSE	40
I. Kritik der Methoden	40
a) Viskosität	40
b) PAT und PAI nach Breddin	40
II. Diskussion der Ergebnisse	41
a) Viskositätsuntersuchung an oberen und unteren Extremitäten	41
b) Viskosität vor und nach Arbeit	41
c) Viskosität bei Verschlüssen in Extremitäten	42
d) Viskosität und Blutdruck in Narkose	42
e) Viskosität bei Patienten mit Sympathektomie	42
f) Viskosität des Nativ-, Citrat- und Heparinblutes	43
g) Viskosität bei Gaben von Laevadosin und ATP	44
E ZUSAMMENFASSUNG	45
Literaturverzeichnis	47

A EINLEITUNG

Die Viskosität des Blutes, Adhaesivität und Aggregation der Thrombozyten

Die Durchblutung eines Organes hängt von verschiedenen Parametern ab. Die Höhe des Blutdruckes, die Sauerstoffsättigung des Blutes, die Viskosität des Blutes, die Elastizität der Gefäße, die nervöse Vasomotorik, die Zunahme von Kohlenstoffdioxid und andere Stoffwechselmetaboliten bestimmen die Versorgung des Organes mit. Die einzelnen Faktoren sind oft durch Regelkreise kontrolliert.

Die Versorgung in den Endstrecken der Gefäße wird sicher nicht nur von nervöser Beeinflussung der Gefäße, - durch Änderung des Gefäßdurchmessers - sondern auch durch die Viskosität des Blutes beeinflusst.

Die Viskosität des Blutes hängt nicht nur vom Hämatokrit, sondern auch von weiteren Bedingungen wie die Scherrate - der Ausdruck bezieht sich auf die Geschwindigkeit des Blutes pro Abstand der Flüssigkeitslamellen voneinander - der Verklumpung der Erythrozyten, physikalisch und chemisch, der Flexibilität der Erythrozyten und ihrer Membranbeschaffenheit, vom Plasma, vom Fibrinogengehalt, von den Thrombozyten und weiteren Faktoren, wie zum Beispiel dem "thixotropie" Effekt von Erythrozyten und Plasma ab.

Unter Thixotropie versteht man einen Wechsel der Viskosität, der durch eine Änderung der Strömungsgeschwindigkeit hervorgerufen wird.

Die Viskositätsmessung kann in eine intra- und extrakorporale Messung unterschieden werden. Eine rein intrakorporale Messung ist bis jetzt nicht möglich. Nur über mikroskopische Beobachtung und Filmung ist es möglich, einen Einblick in die Gefäßströmung zu bekommen (BLOCH 1962, WIEDERHIELM, BRANEMARK 1964, SABIN 1964). Eine Art intrakorporale Messung ist es, die Viskosität des ausströmenden Blutes zu messen, wobei das Blut direkt aus dem Blutgefäß in eine Meßkapillare fließt. Diese Technik wurde von HÜRTHLE (1900) entwickelt. PIROWSKY (1953) und FRASHER (1964) verbesserten diese Methode. Diese Messungen wurden bisher nur an der Ar-

teria carotis von Tieren durchgeführt.

Für die extrakorporale Viskositätsmessung von Blut und Blutkomponenten sind zur Zeit mehrere Gerätearten in Gebrauch.

Der Couette-Typ, der aus zwei konzentrischen Zylindern besteht, erlaubt die beste Annäherung an einfachen "shear"-Fluß von allen Geräten. Die Wartung und Handhabung der Geräte ist allerdings schwierig. Es gibt verschiedene Ausführungen davon: entweder rotiert einer der Zylinder oder bewegt sich der Zylinder längs seiner Achse oder als dritte Form oszilliert ein Zylinder längs seiner Achse, wobei elastische Komponenten mit gemessen werden.

Weiter gibt es Viskosimeter mit Kugel-Platte-System, die in den letzten Jahren weite Verbreitung gefunden haben, und Kapillarviskosimeter. Im Kapillarviskosimeter wird die Strömung im Gefäß weitgehend nachgeahmt, wobei aber veränderte Oberfläche, die Strömung einer homogenen, nicht newtonischen Flüssigkeit wie Blut, berücksichtigt werden müssen.

Das Fallviskosimeter besitzt nur eine Schergeschwindigkeit. Die Messung wird durch die Oberflächenspannung des Blutes beeinflusst. Die Vorteile sind schnelle und einfache Handhabung und gute Reproduzierbarkeit der Meßwerte.

Neben der Viskosität sollte in dieser Untersuchung auch die Funktion der Thrombozyten mit bestimmt werden.

Bei der Funktion der Thrombozyten fällt ihre Fähigkeit, an fremden Oberflächen zu haften, Aggregate und Agglutinate zu bilden, auf. Dies wurde bereits von BIZZAZZO (1882) beschrieben und führte zu einer Reihe von Methoden, um die Funktion der Thrombozyten zu ermitteln.

Die Adhäsivität der Blutplättchen wurde von WRIGHT (1941), später von JÜRGENS (1959) mit der Rotation von Citratblut in einem Glaskölbchen bestimmt, wobei die Thrombozytenzahl vor und nach der Rotation ermittelt wurde. MOOLTEN und VROMAN (1949), MURPHY und MURPHY (1961) zählten die Thrombozyten im Citratblut vor und nach der Passage eines Glaswollfilters. ROVATTI (1951) brachte die Thrombozyten durch mehrfaches Aufziehen und Ablassen des Fingerbeerenblutes mit ^{dem} Glas einer Pipette in Kontakt und zählte die Zahl

der Thrombozyten vor und nach diesem Kontakt. MARX und DERLATH bestimmten die Anzahl der Thrombozyten vor und nach Passage durch eine Glaskapillare, wobei sie gleichzeitig die Viskosität feststellten. Glasperlenfilter verwendeten HELLEM (1960), GARVIN (1961), LEBEREN (1964), O'BRIEN (1961), MSCHOMT, ROBINSON (1964), SALZMAN (1962). STRAUSS und BLOOM (1965) modifizierten diese Methode.

BORCHGREVINK (1961) maß die Adhaesivität mit einer Standardwunde, wobei er die Zahl der bei der Blutstillung verbrauchten Thrombozyten feststellte. REVOL (1945) und HARTERT (1959) beurteilten die Adhaesivität nach Kontakt mit einem Objektträger und zählten nach dem Abspülen die haftenden Thrombozyten.

Durch diese Methoden konnte meist nicht die Adhaesivität von der Aggregation und Agglutination unterschieden werden.

BORN (1962) bestimmte die Aggregation durch optische Messungen, SAKEI (1964) mit Objektträger-Ausstrich, ØLLGARD (1943) ermittelte die ADP-Konzentration, die gerade eine makroskopisch sichtbare Aggregation hervorruft.

BREDDIN entwickelte eine Methode der Plättchenadhaesivitätsmessung, welche die adhaesiven Plättchen direkt zählt. Mit dem Plättchenaggregationstest (PAT) nach BREDDIN kann sowohl die Aggregation, Agglutination als auch die Ausbreitungsfähigkeit der Thrombozyten untersucht werden.

Beide Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion sind gut reproduzierbar und klinisch schon mehrfach erprobt worden.

In dieser Untersuchungsreihe sollte die Viskosität von Blut in verschiedenen Körperteilen (Extremitäten) vor und nach Belastung bestimmt und gleichzeitig die Funktion der Thrombozyten mit festgestellt werden.

Auch wurde die Viskosität vor und hinter arteriellen Verschlüssen, die Auswirkung einer Narkose auf Viskosität und Blutdruck, die Wirkung einer Sympathektomie auf die Viskosität und der Einfluß von Heparin und ATP auf die Viskosität hin untersucht. Diese Bestimmungen wurden alle mit Nativblut durchgeführt. Weiterhin wur-

de der Einfluß von Heparin-, Laevadosin-, Adrenalin- und ATP-Gaben auf die Viskosität in vitro überprüft. Um weitere Faktoren für die Viskosität zu finden, wurde auch thrombozytenreiches und thrombozytenarmes Plasma untersucht.

B METHODIK

1. Viskosimeter

a) Beschreibung des Gerätes

Zur Viskositätsmessung wurde ein Kugelfallviskosimeter von REIS und MÜLLER benutzt. Der Apparat besteht aus einem Meßteil und dem elektronischen Steuer- und Auswertegerät. Die Fallzeit der Kugel wird photoelektrisch gemessen und in Einheiten von 20 msec (Millisekunden) angezeigt. Die Meßgenauigkeit liegt bei $\pm 2\%$. Die Temperatur konnte beliebig im Bereich von 0 - 60°C eingestellt werden. Eine Regelautomatik hielt die Meßflüssigkeit auf die eingestellte Temperatur konstant. Die Eichung wurde mit "Normalflüssigkeiten" bekannter Viskosität vorgenommen, und die Fallzeiteinheiten können bequem in Zentipoise übertragen werden (siehe Anhang).

Weitere Informationen über das Viskosimeter: REIS, A., H.MÜLLER: Kugelfallviskosimeter. Elektromedizin 10: 85 (1965).

Zur Messung wurde ungestautes venöses Blut in das Meßgefäß gefüllt und sofort gemessen. Der Schereffekt trat nur zu Beginn der Messung in Erscheinung, bis sich die Viskosität auf die Fallgeschwindigkeit der Kugel eingestellt hatte. Die Viskosität blieb dann bis zur Einsetzung der Gerinnung konstant.

b) Fehlerquellen

Während der elektronische Steuer- und Auswerteteil des Viskosimeters in einem geschlossenen Gehäuse untergebracht ist, ist der Meßteil zugänglich. Besonders das dünne Aufhängegestänge der Meßkugel kann z.B. beim Reinigen und Herausnehmen des Meßgefäßes leicht verbogen werden. Zur Überprüfung des Gerätes konnte Wasser hergenommen werden, das eine Fallzeiteinheit (FZE) von 10-11 bei 37°C besitzt. Der Wärmeteil des Meßgefäßes mußte besonders sorgfältig gereinigt werden, wenn Blut oder Plasma hineingeflossen war, da sonst die Steuerautomatik ausfiel, und keine Werte mehr angezeigt wurden.

2. Plättchen-Agglutinations-Test (PAT) nach BREDDIN

a) Ausführung

Ungestautes venöses Blut wird mit Plastikeinmalspritzen und Einmalkanülen Nr. 1 entnommen und sofort mit Natrium Citricum 3,8 %, das sich schon in der Einmalspritze befand, durch mehrmaliges Hin- und Herschwenken der Spritze im Verhältnis 10:1 vermischt. Das Citratblut füllt man in Plastikeinmalzentrifugenröhrchen und wartet die Spontansedimentation (30-60 Min.) ab. Hierauf wird 5 Min. lang bei 1000 U/Min. zentrifugiert. 1,5 ml des Citratplasmas werden in ein silikonisiertes 20 ml Kölbchen pipettiert und 10 Min. lang in einem Wasserbad von 37° C durch Elektromotoren mit 20 U/Min. rotiert. Das rotierte 1,5 ml Citratplasma und 0,6 ml nicht rotierte Citratplasma verdünnt man mit je 4 ml Kochsalz-citratmischung (9 Teile physiol. Kochsalzlösung und 1 Teil 3,8 % Natriumcitratlösung) und beschichtet damit 30 Min. lang 2 Plastikträger (Asid-Institut, München). Die anschließend mehrfach in Kochsalzcitrat geschwenkten Präparate (um Plasmarestes, Erythrozyten und Leukozyten abzuspülen) werden 5 Min. lang in 40 % Formalin fixiert, hierauf vorsichtig in Aqua dest. gespült und anschließend zur besseren Farbaufnahme in einer 1/10 normalen Kaliumpermanganatlösung 5 Min. lang oxidiert. Die Präparate werden 1 Stunde lang in einer 1:5 mit Aqua dest. verdünnten Giemsa-Stammlösung gefärbt und kurz mit Leitungswasser abgespült. Nach dem Lufttrocknen folgt die Auswertung der Präparate in 5 Stadien, nach Stärke der Aggregation und Agglutination der Thrombozyten, im Lichtmikroskop. Es standen zum Vergleich Originalpräparate von BREDDIN zur Verfügung.

b) Fehlerquellen beim PAT

1. Unkorrekte Blutabnahme, z.B. zuviel Luftblasen bei der Blutentnahme, die Durchmischung mit Na.citr. 3,8 % ist ungenügend oder zu langsame Blutentnahme führen zur Teilgerinnung.
2. Blut darf keine 6 Std. stehen, da sonst der PAT normal wird.

3. Zuviel 3,8 % Na.citr. (mehr als 1/6 des Citratblutvolumens) blockiert die Aggregation. Hohe Citratkonzentration bindet auch Mg^{++} -Ionen, die für die Plättchenfunktion nötig sind.
4. Ungenügend gefärbte Präparate gibt es, wenn
 - a) das zur Verdünnung der Giemsalösung verwendete Aqua dest. nicht einen pH zwischen 5 und 6 hat,
 - b) das Kaliumpermanganat zu alt ist.

3. Plättchen-Adhaesions-Index nach BREDDIN

a) Ausführung

Blutentnahme und Gewinnung von Citratplasma wie beim PAT. Eine silikonisierte Bürkerzählkammer wird mit einem Tropfen Citratplasma beschickt, dann wird das silikonisierte Deckglas aufgelegt und 10. Min. Kontaktzeit abgewartet; Deckglas abnehmen, in Kochsalzcitrat 10 mal schwenken, 5 Min. in 40 % Formalin fixieren, mit Aqua dest. kurz spülen und lufttrocknen. Ausgezählt werden mit dem Phasenkontrastmikroskop 2 mal $0,05 \text{ mm}^2$, die erhaltene Zahl mit 10 multipliziert ergibt die adhäsiven Plättchen pro mm^2 .

Plättchenzählung nach DERLATH:

In einer Leukopipette wird Citratplasma bis zur Marke 0,5 aufgezo-gen und bis zur Marke 11 mit Novocain-Lösung 2 % aufgefüllt; drehen der Pipette, verwerfen der ersten 3 Tropfen und eine Neubauer-Kammer damit beschicken.

Ausgezählt werden im Phasenkontrastmikroskop 5 große Felder zu je 16 Kleinstquadraten, mit 1000 multipliziert ergibt die Zahl der Plättchen im mm^3 . Im Citratplasma sind Thrombozyten angereichert. Der Normalwert beträgt 200.000 - 600.000.

Adhäsions-Index:

Der Adhäsions-Index berechnet sich aus

$$\frac{\text{Zahl der adhäsiven Plättchen} / \text{mm}^2 \times 100}{\text{Zahl der Plättchen} / \text{mm}^3}$$

Der Normwert beträgt 0,7 - 1,4.

b) Fehlerquellen beim PAI

1. Schmutzpartikel können mitgezählt werden (Verunreinigung der Zählkammer oder der Pipette).
2. Falsche Einstellung des Phasenkontrastmikroskops.

4. Reproduzierbarkeit

Die Viskosität konnte gut bei den gleichen Patienten an verschiedenen Tagen reproduziert werden. Dabei mußte beachtet werden, daß vergleichbare Bedingungen vorliegen (keine Kälte- oder Arbeitshyperämie). Die Reproduzierbarkeit des PAT und des PAI sind bei korrekter Handhabung der Methode gut.

Tabelle O

Nummer	Viskosität		FAI		PAT	
	obere	Ext. unt.	Ext. obere	Ext. unt.	Ext. obere	Ext. unt.
1	23	25	1,8	1,6	4	3
	24	26	1,7	1,3	4	3
2	22	26	1,2	1,6		
3	35	40	1,5	1,8	5	4
		40		1,7		4
4 x	34	34	1,2	1	3	4
5	21	32	1,8	2		
6	33	37				
7	37	44	2		2	1
		47		1,6		
8 x	35	35	2,8	2,2	4	5
x	35	33		2,2		4
9 x	29	32	1,7	1,6	3	4
x		31				
10 x	29	31		1,7	2	3
		33				
11 o	30	29	1,8	1,7	2	2
12	29	37	1,7	1,8	4	4
x		29		1,6		3
13	30	35	1,4	2	3	4
14	18	23		1,5		4
15	30	35		1,8		
x		29		1,5		
16	26	34	1,9	1,6	5	4
x		30		1,7		4
17	32	34		2,3		3
x		32				3
18	22	25	0,8		4	
19	19	22	1,6	0,8	4	3
20 x	29	26				
x		26				
21	30	35				
22	26	29				
23	27	29				
24	30	36				
25	32	36				
x		33				
26	30	35				
x		32				
27 x	33	34				
		36				

- x) Verschuß in der unteren Extremität
o) Plethora

C ERGEBNISSE

1. Viskositätsuntersuchung an oberen und unteren Extremitäten

1. Versuchsanordnung

Dem sitzenden Patienten wurde ungestautes Blut aus den vergleichbaren Gebieten des Rete venosum dorsale manus und Rete venosum dorsale pedis entnommen. Das Blut wurde ungestaut mit einer Kanüle Nr. 12 bzw. Nr. 1, wenn Plättchenadhaesion und -agglutination mit festgestellt wurden, und mit Plastikspritzen 5 ml für Viskositätsmessung bzw. 20 ml für PAI und PAT aufgezogen. Zur Gerinnungshemmung wurde für PAI und PAT mit Sol.natr.citr. 3,8 % 1:10 verdünnt. Die Viskosität wurde sofort (ca. 20 sek.) nach der Entnahme ohne Gerinnungshemmung bestimmt.

2. Patientengut

Das Patientengut, 27 Personen mit 41 Versuchen, bestand zum größten Teil aus Personen mit arteriellen Verschußkrankheiten und 5 gesunden Personen (Studenten). An einzelnen Personen wurde die Viskosität öfters gemessen.

Siehe Tabelle 0.

3. Ergebnisse

a) Viskosität des Venenblutes der oberen und unteren Extremitäten:

Bei 25 von 27 Versuchspersonen ergab sich eine höhere Viskosität in der unteren Extremität als in der oberen, im Durchschnitt um 5 Fallzeiteinheiten. In den Extremitäten bestanden keine Verschlüsse.

Siehe Grafik 1 und Tabelle 1.

1 Patient hatte Plethora, es zeigte sich nur ein geringer Unterschied. Bei 16 Untersuchungen bestanden in den unteren Extremitäten gesicherte Verschlüsse oder es waren Strömungsgeräusche zu hören. Die Viskosität ergab im Durchschnitt keine Erhöhung in

der unteren Extremität.

Siehe Tabelle 2.

b) PAI und PAT

PAI und PAT brachten kein Ergebnis mit Rückschluß auf Thrombozytenfunktion bei diesem Viskositätsunterschied. Der Hämatokrit wurde in zwei Fällen untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen oberer und unterer Extremität.

Siehe Tabelle 0.

Tabelle 1

Viskosität an oberen und unteren Extremitäten (ohne Patienten mit Verschlüssen)

Nummer	obere Extremität	untere Extremität	Differenz
1	23	25	2
2	24	26	2
3	22	26	4
4	35	40	5
5	35	40	5
6	21	32	11
7	33	37	4
8	37	44	7
9	37	47	10
10	29	33	4
11	29	37	8
12	30	35	5
13	18	23	5
14	30	35	5
15	26	34	8
16	32	34	2
17	22	25	3
18	19	22	3
19	30	35	5
20	26	29	3
21	27	29	2
22	30	36	6
23	32	36	4
24	30	35	5
25	33	36	3

Grafik 1

Viskositätsunterschied zwischen unteren und oberen Extremitäten

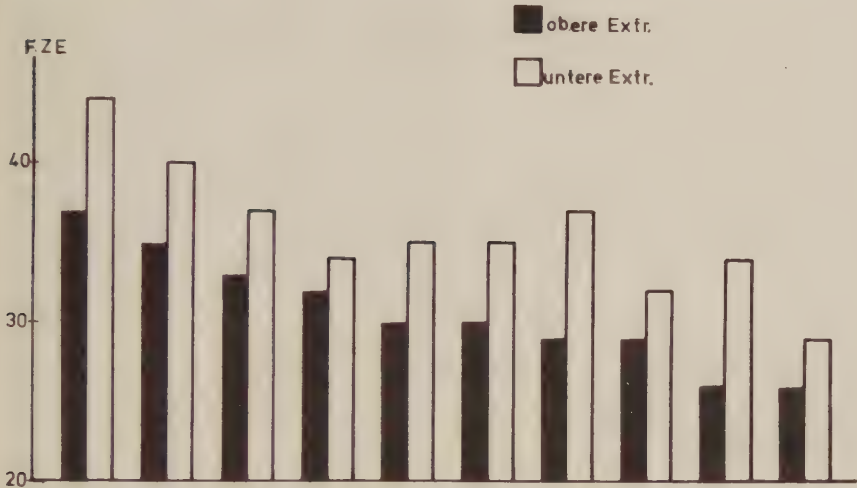


Tabelle 2

Viskosität in oberen und unteren Extremitäten mit Verschuß in der unteren Extremität

Nummer	obere Extremität	untere Extremität	Differenz
1	34	34	0
2	35	35	0
3	35	33	-2
4	29	32	3
5	29	31	2
6	29	31	2
7	29	33	4
8	29	29	0
9	30	29	-1
10	26	20	4
11	32	32	0
12	29	26	-3
13	29	26	-3
14	32	33	1
15	30	32	2
16	33	34	1

II. Viskosität vor und nach Arbeit

1. Versuchsanordnung

Von liegenden, ruhenden Versuchspersonen wurde aus der Cubitalvene bzw. am Fuß aus dem Rete venosum dorsale pedis ungestaut Blut entnommen und sofort die Viskosität bestimmt. Bei Arbeitsversuchen wurde die Hand senkrecht in die Höhe gehalten und die Faust geöffnet und geschlossen. Dauer ca. 2 Min. oder bis der Patient Schmerzen im Arm verspürte. Am Fuß wurde durch Kreisen um das Sprunggelenk derselbe Effekt bewirkt, ebenfalls ca. 2 Min. Das Blut wurde ungestaut mit einer Einmalkanüle Nr. 12 bzw. Nr. 1 und Plastikspritze 5 ml für Viskosität und 20 ml für PAI und PAT entnommen.

2. Patientengut

Das Patientengut bestand aus 11 Patienten mit arteriellen Verschlusskrankheiten.

3. Ergebnisse

a) Viskosität

Von 16 Untersuchungen ergaben 10 eine Viskositätserniedrigung nach Arbeit im Durchschnitt um 4 Fallzeiteinheiten.

Siehe Grafik 2 und Tabelle 3!

Bei 2 Patienten mit Verschlüssen in der Extremität erhöhte sich die Viskosität nach Arbeit. Bei 1 Patienten mit Plethora erhöhte sich die Viskosität. 3 Versuche zeigten keine Veränderung der Viskosität, was vielleicht durch zu frühe oder zu späte Blutabnahme bedingt sein könnte.

b) PAI und PAT

PAI: In 11 von 12 Versuchen ergab Arbeit eine Verringerung der Adhaesivität im Durchschnitt um 0,2.

Siehe Grafik 3 und Tabelle 3!

PAT: In 10 von 12 Versuchen verminderte sich die Agglutination und Aggregation der Thrombozyten.

Siehe Grafik 4 und Tabelle 3!

Tabelle 3

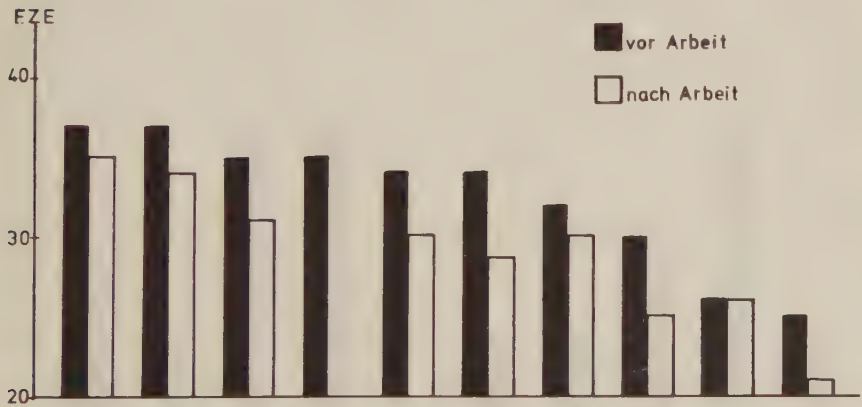
Nummer	Viskosität		PAI		PAT	
	vor Arb.	nach Arb.	vor Arb.	nach Arb.	vor Arb.	nach Arb.
1	30	25	1,9	1,6	3	2
2 x	23	26	1,6	1,8	3	3
3	35	20	1,5	1,4	5	2
4	34	30	1,2	1,1	4	3
5	34	34	1,2	1	3	2
6	32	30	2,1		4	
7	37	34				
8	33	33	1,5	1,1		
9 o	36	40	1,9	1,8	3	2
10	37	35	0,9	0,8	2	2
11 x	29	38	1,5		4	
12	35	31	1,8		4	
13	26	26	1,9	1,8	5	4
14	34	27	1,6	1,4	5	3
15	34	32	1,5	1,1	3	4
16	25	21	0,8	1,1	4	3

x = Verschuß

o = Plethora

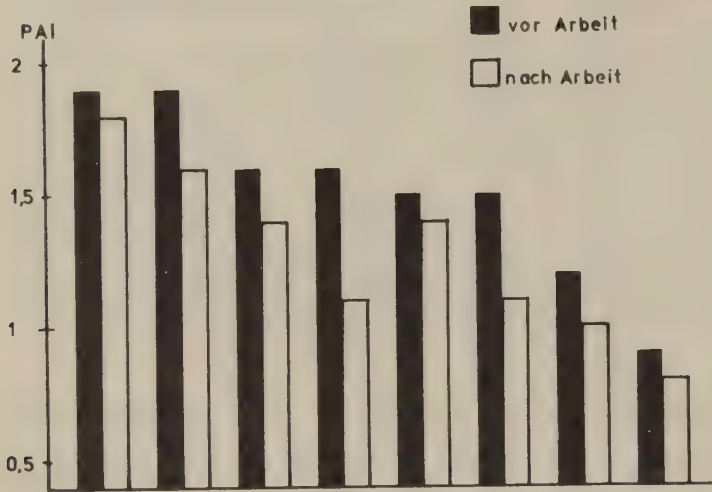
Grafik 2

Viskositätsunterschied vor und nach Arbeit



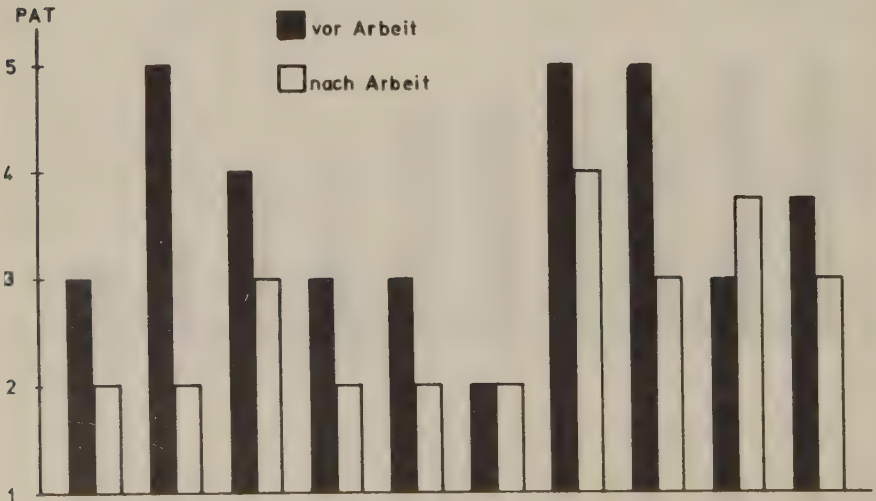
Grafik 3

Plättchenadhaesionsindex nach Preddin vor und nach Arbeit



Grafik 4

Plättchenagglutinationstest (PAT) nach Breddin vor und nach Arbeit



III. Viskosität bei Verschlüssen in Extremitäten

1. Versuchsanordnung

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei der Untersuchung: Viskositätsuntersuchung an oberen und unteren Extremitäten (siehe I.).

2. Patientengut

Das Patientengut bestand aus Personen mit gesicherten Verschlüssen in der unteren oder oberen Extremität.

3. Ergebnisse

a)₁ Viskosität in gleichen Extremitäten mit und ohne Verschuß:

Nur 2 von 12 Untersuchungen zeigten keine erniedrigte Viskosität in der Extremität mit Verschuß; 10 zeigten eine leicht bis deutlich verminderte Viskosität.

Siehe Grafik 5 und Tabelle 4 !

a)₂ Viskosität in oberer Extremität ohne Verschuß und mit arteriellem Verschuß in der unteren Extremität:

Bei Verschlüssen in der unteren Extremität ergab sich eine geringere Viskositätserhöhung als bei gesunden Personen (siehe I.).

Siehe Grafik 6 und Tabelle 6 !

b) PAI und PAT

Der PAI war im Durchschnitt um 0,3 Einheiten geringer in den Gefäßen mit Verschlüssen.

Siehe Grafik 7 und Tabelle 5 !

Der PAT brachte hier kein einheitliches Ergebnis.

Grafik 5

Unterschied in gleichen Extremitäten ohne und mit Verschuß

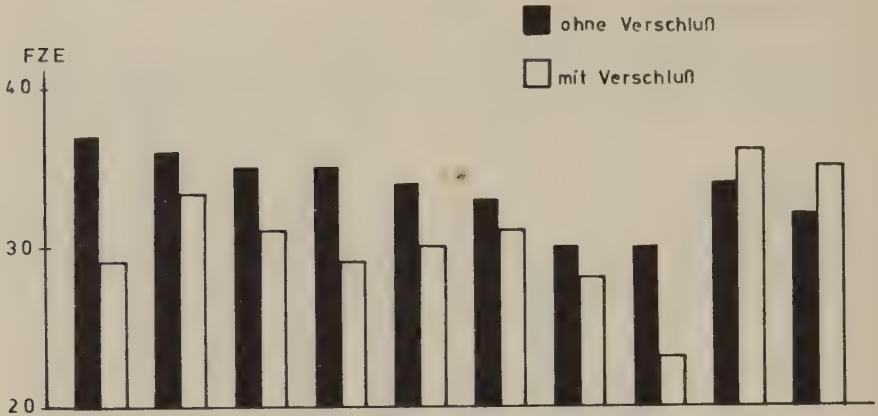


Tabelle 4

Viskosität in gleichen Extremitäten ohne und mit Gefäßverschuß

Nummer	Viskosität in Fallzeit- einheiten (FZE)		
	ohne Verschuß	mit Verschuß	
1	30	23	an oberen Extremitäten gemessen
2	35	31	
3	30	28	
4	33	31	
5	37	29	
6	35	29	an unteren Extremitäten gemessen
7	34	30	
8	34	32	
9	36	33	
10	35	32	
11	32	35	
12	34	36	

Tabelle 5

Flättchenadhäsions-Index nach BREDDIN an oberen Extremitäten ohne und an unteren Extremitäten mit Verschuß

Nummer	obere Extremitäten ohne Verschuß	untere Extremitäten mit Verschuß
1	1,2	1
2	2,8	2,2
3	2,8	2,2
4	1,7	1,6
5	1,7	1,6
6	1,8	1,5
7	1,9	1,7

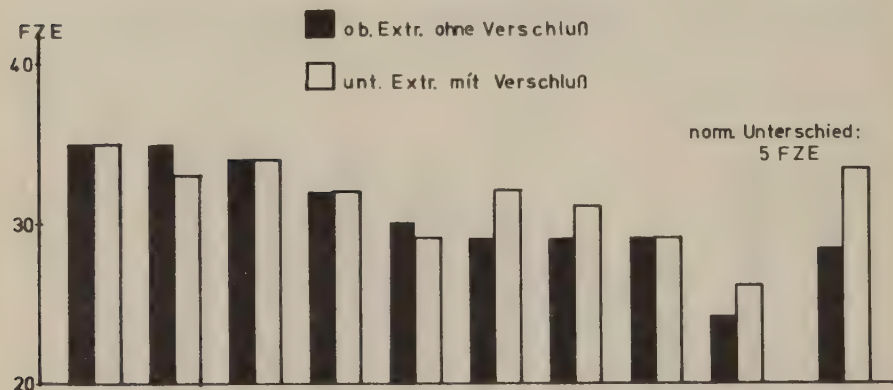
Tabelle 6

Viskosität in oberen Extremitäten ohne Verschuß und in unteren Extremitäten mit Verschuß

Nummer	obere Extr. ohne Verschuß	untere Extr. mit Verschuß	Unterschied
1	23	25	2
2	24	26	2
3	34	34	0
4	35	35	0
5	35	33	-2
6	29	31	2
7	29	32	3
8	29	31	2
9	29	33	4
10	29	29	0
11	30	29	-1
12	26	30	4
13	32	32	0
14	29	26	-3
15	29	26	-3
16	28	35	7
17	32	33	1
18	30	32	2
19	33	36	3

Grafik 6

Viskositätsunterschied in oberen Extremitäten ohne Verschuß
und in unteren Extremitäten mit Verschuß



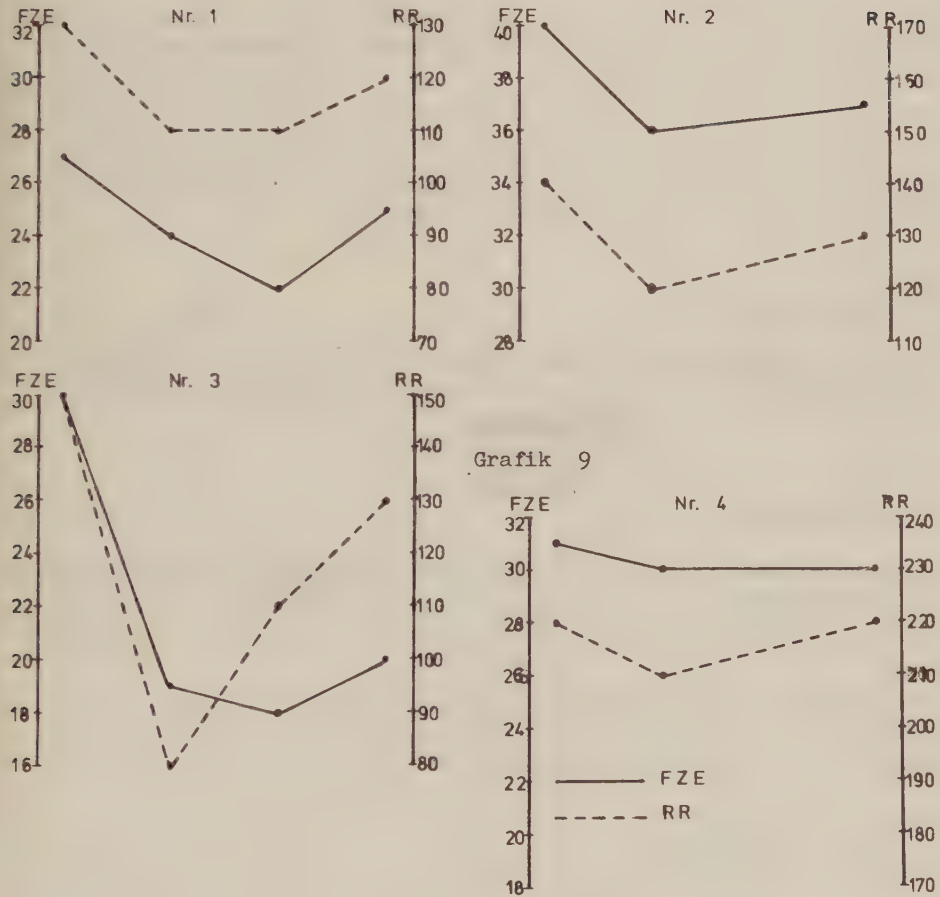
Grafik 7

Plättchenadhaesionsindex in oberen und unteren Extremitäten



Grafik 8 / 9

Blutdruck und Viskosität in Narkose



IV. Viskosität und Blutdruck in Narkose

1. Versuchsanordnung

Blut wurde ungestaut mit einer Kanüle Nr. 12 und einer 5 ml Plastik-spritze aus dem Rete venosum dorsale manus entnommen. Bei Patient Nr. 2-4 wurde das ungestaute Blut aus der liegenden Braunüle nach Verwerfung von 2-4 ml Blut entnommen. Zur Einleitung der Narkose wurde Thiopental verwendet, für die Fortführung Lachgas und Halothan. Der Blutdruck wurde sofort nach der Blutentnahme gemessen. Viskosität wurde wie im Versuch I. ermittelt.

2. Patientengut

Das Patientengut bestand aus 4 Personen, die angiographiert wurden. Patient No. 1 erhielt eine Arteriographie des rechten Armes, Patient No. 2-4 eine Aortographie.

3. Ergebnisse

Im Verlauf der Narkose fällt der Blutdruck und es verringert sich die Viskosität des Blutes. Nach der Narkose steigt der Blutdruck an und auch die Viskosität nimmt zu (siehe Grafik 8 und Tabelle 7).

Bei einem Patienten verringerte sich der Blutdruck kaum - von 220 auf 210 - und auch die Viskosität nahm bei diesem Patienten nicht wesentlich ab (siehe Grafik 9).

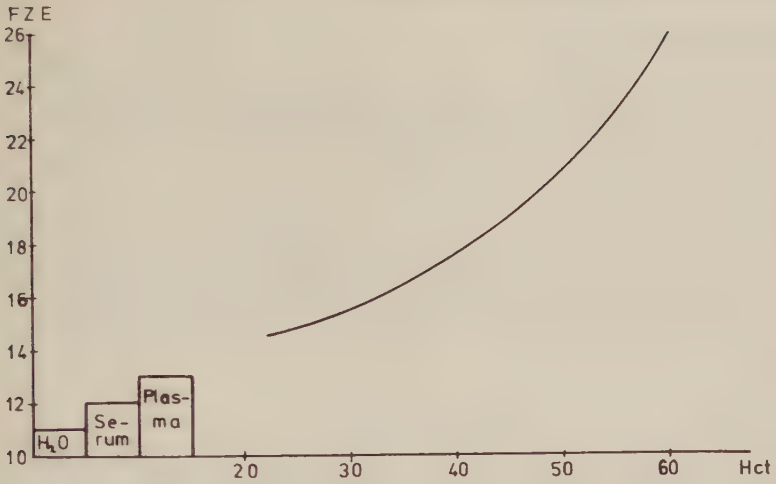
Tabelle 7

Viskosität und Blutdruck in Narkose

Nr.	Visk. in		Visk. in		Visk.in		Visk.in	
	FZE		FZE		FZE		FZE	
	vor		während				nach Narkose	
1	27	130	24	110	22	110	25	120
2	40	140	36	120	-	-	37	130
3	30	150	19	80	18	110	20	130
4	31	220	30	210	-	-	30	220

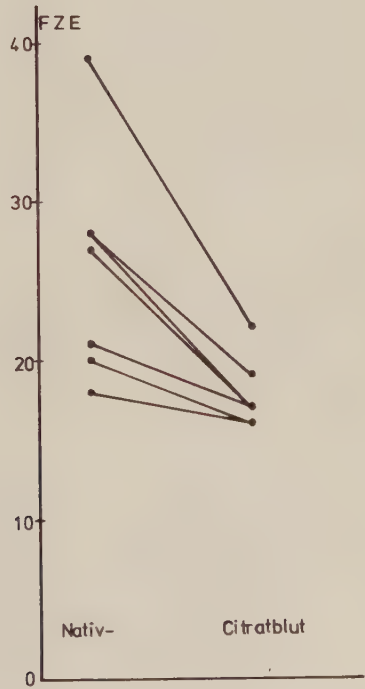
Grafik 10

Viskosität und Hämatokrit



Grafik 10a

Viskosität von Nativ - und Citratblut



V. Viskosität bei Patienten mit Sympathektomie

1. Versuchsanordnung

Es wurde die Viskosität einer oberen Extremität und beider unteren Extremitäten ermittelt. Die Viskositätsversuchsanordnung war wie im Versuch I.

2. Patientengut

Das Patientengut bestand aus 5 Personen. Davon konnte die Viskosität bei 2 Patienten vor und nach der Sympathektomie bestimmt werden.

3. Ergebnisse

Bei 2 Patienten, bei denen die Viskosität vor und nach der Operation gemessen werden konnte, gab es bei einem eine leichte Erhöhung, beim anderen eine deutliche Senkung der Viskosität der betroffenen Extremität. Ein einheitliches Ergebnis mit Rückschluß der Wirkung der Sympathektomie auf die Viskosität konnte bei der geringen Anzahl der Patienten nicht ermittelt werden. Außerdem besaß das nicht sympathektomierte Bein immer einen Verschuß, so daß hier die Viskosität, wie es im Versuch III. gezeigt wurde, niedriger ist als normal (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8

Viskosität bei Patienten mit Sympathektomie

Nummer	Visk. der oberen Extremität in FZE	Visk. des nicht-sympathektomierten Beines in FZE	Visk. des sympathektomierten Beines in FZE
1	23	-	25 links 26 rechts
2	35	35 x	33
3	29	31 x	33
4	vor Sympathekt. 32	vor Sympathekt. 32 x	vor Sympathekt. 34
	nach Sympathekt. 32	nach Sympathekt. 34 x	nach Sympathekt. 28
5	vor Sympathekt. 29	vor Sympathekt. 26 x	vor Sympathekt. 26
	nach Sympathekt. 29	nach Sympathekt. 28 x	nach Sympathekt. 28

x = Verschuß in der Extremität

VI. Viskosität des Nativ-, Citrat- und Heparinblutes

1. Versuchsanordnung

Das Blut wurde aus einer ungestauten Vene (meist Cubitalvene) mit einer Kanüle No. 12 und 3 Plastikspritzen (2 ml) entnommen. Das Blut der ersten Spritze wurde mit Sol.nat.citr. 3,8 % 1:10 verdünnt und damit die Gerinnung durch Entfernen der Ca^{++} -Ionen verhindert. Die zweite Spritze enthielt Liquemin (500 Heparineinheiten/ml Blut) im selben Verhältnis 1:10. Die dritte Spritze enthielt physiol. Kochsalzlösung mit Blut 1:10 vermischt, um den Verdünnungseffekt der Gerinnungshemmer auf den Hämatokriten auszugleichen.

2. Ergebnisse

Die Viskosität wurde durch die Verdünnung mit physiol. Kochsalzlösung (1:10) nicht stark herabgesetzt. Die Hemmung des Gerinnungssystems durch Entfernen der Ca^{++} -Ionen wirkte sich sehr stark auf die Viskosität aus. Die Viskosität fiel auf 18-19 FZE, gleichgültig welche Höhe die Viskosität des Nativblutes vorher hatte. Nach längerem Einwirken ca. 30 Min. von Sol.natr.citr. 3,8 % stieg die Viskosität um 2-3 FZE wieder an. Dieser starke Abfall der Viskosität - bis zu 16 FZE - kann nur durch die Blockierung des Gerinnungssystems erklärt werden, denn der Hämatokrit blieb konstant. Da die Viskosität des Plasmas 13 FZE beträgt, bleibt für die Viskositätsänderung durch den Hämatokriten nur eine geringe Spanne von 3-9 FZE. Die Änderung der Viskosität bei Hyperämie, nach Verschlüssen, und der Viskositätsunterschied zwischen oberer und unterer Extremität, der bis zu 11 FZE in dieser Untersuchungsreihe betrug, kann keinesfalls nur über eine Änderung des Hämatokriten gehen, sondern beruht wahrscheinlich auf dem Gerinnungssystem und der Funktion der Thrombozyten.

Die Abhängigkeit der Citratblutviskosität vom Hämatokriten wird in der Grafik 10 dargestellt.

Die Blockierung der Gerinnung mit Heparin bewirkt kaum eine Verminderung der Viskosität (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9

Viskosität von Nativ-, Citrat- und Heparinblut

Nummer	Nativblut	Citratblut	Heparinblut
1	21	17	
2	28	17	
3	18	16	
4	20	16	
5	27	17	
6	27	17	
7	28	19	
8	28	17	26
9	27	17	25
10	39	22	36

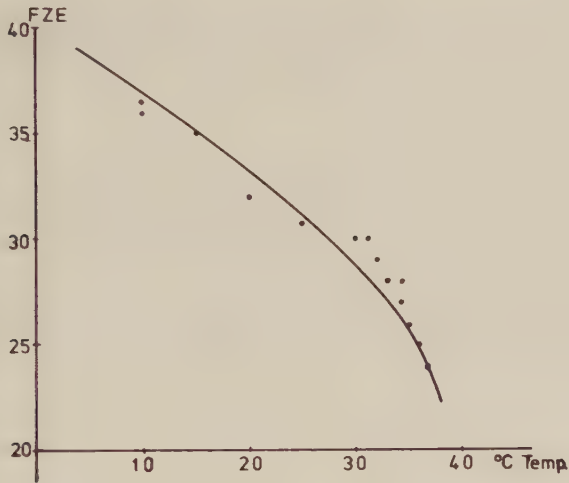
Tabelle 10

Abhängigkeit der Citratblutviskosität vom Hämatokriten

Hämatokrit in %	Viskosität in FZE
60	26
55	25
52	24
50	23
48	21
46	21
44	19
42	18
40	17
36	16,5
32	16
30	15,5
26	15
22	14,5

Grafik 11

Abhängigkeit des Citratblutes von der Temperatur



VII. Einfluß der Temperatur auf die Viskosität von Citratblut

1. Versuchsordnung

Frisches Citratblut wurde auf $+3^{\circ}$ C im Kühlschrank abgekühlt und mit steigender Temperatur im Viskosimeter die Viskosität gemessen.

2. Ergebnisse

Mit der Temperatur ändert sich die Viskosität. Temperaturerhöhung bedeutet eine Senkung der Viskosität, Temperaturerniedrigung eine Erhöhung der Viskosität. Diese Vorgänge sind im Viskosimeter reversibel (siehe Grafik 11).

Das längere Einwirken von Citrat - über 30 Min. - bewirkt eine Erhöhung der Viskosität von 2 - 4 FZE.

VIII. Viskosität des Citratplasmas

1. Versuchsanordnung

Blut wurde mit Kanüle No. 1 und 20 ml Plastikspritze aus der Cubitalvene entnommen und sofort mit Na.citr. 3,8 % 1 : 10 vermischt. Nach 30 Min. Spontansedimentation wurde 5 Min. bei 1.000 Umdrehungen pro Min. zentrifugiert, der Überstand sorgfältig abpipettiert und im Kühlschrank auf + 3° C abgekühlt. Hierauf wurde die Viskosität mit ansteigender Temperatur bis zu 37° C gemessen.

Weiteres Plasma wurde 30 Min. lang bei 3.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, um möglichst thrombozytenarmes Plasma zu erhalten. Es wurde nur die oberste Plasmaschicht genommen. Die Zahl der Thrombozyten wurde mit einer Neubauerkammer bestimmt.

Außerdem wurde die Abhängigkeit der Citratplasmaviskosität von der Temperatur bestimmt.

2. Ergebnisse

Wasser besitzt eine Viskosität von 10-11 FZE bei 37° C; Serum von 12 FZE und Citratplasma zwischen 12-14 FZE bei 37° C.

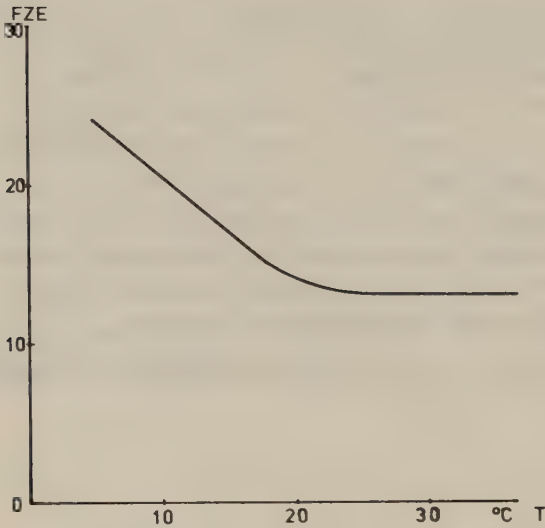
Die Viskosität des Citratplasmas ist stark temperaturabhängig, dies erst im Bereich ab 20° C und niedriger. Im Bereich zwischen 20° C und 37° C bleibt die Viskosität des Plasmas annähernd konstant (siehe Grafik 12).

Viskositätsmessungen mit thrombozytenreichem (ca. 600.000) und thrombozytenarmen (ca. 30.000) Citratplasma ergab, daß bei tiefen Temperaturen um 10° C die Viskosität des thrombozytenreichen Citratplasmas 3 FZE höher lag als die des thrombozytenarmen (siehe Grafik 13). Dieses Ergebnis konnte nicht immer reproduziert werden - nur bei 2 von 4 Versuchen -; offensichtlich hängt die Viskosität des Citratplasmas nicht allein von der Zahl der Thrombozyten ab, sondern auch von ihrem Zustand und weiteren Faktoren.

Die Viskositätsänderungen waren reversibel je nach Höhe der Temperatur.

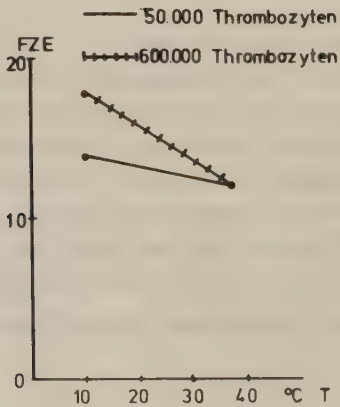
Grafik 12

Viskosität von Citratplasma in Abhängigkeit von der Temperatur



Grafik 13

Abhängigkeit der Plasmaviskosität von Thrombozytenanzahl und Temperatur



IX. Wirkung von Heparin (Liquemin) auf die Viskosität in vivo

1. Versuchsanordnung

Die Viskosität von 3 Patienten wurde vor der Heparin-Therapie bestimmt. Das Blut wurde ungestaut mit einer Kanüle No. 12 und 5 ml Plastikeinmalspritze abgenommen. 2 Patienten bekamen dreimal in 24 Std. 10.000 - 20.000 Einheiten Heparin. Der 3. Patient bekam über eine Dauerinfusion dieselben Heparineinheiten. Die Viskosität wurde am Morgen vor der frischen Heparindosis und am Nachmittag in der Mitte zwischen den Dosierungen bestimmt. Die Thrombinzeit wurde zur gleichen Zeit ermittelt.

2. Ergebnisse

Von 3 Patienten zeigte nur einer einen deutlichen Abfall in der Viskosität und ein Ansteigen nach Absetzen der Heparintherapie (siehe Grafik 14 und Tabelle 11). Ein Patient zeigte nur eine leichte, nicht konstante Erniedrigung der Viskosität. Der dritte Patient mit Dauerinfusion zeigte eher eine leichte Erhöhung der Viskosität. Eine direkte Korrelation zwischen Viskosität und Thrombinzeit besteht nicht.

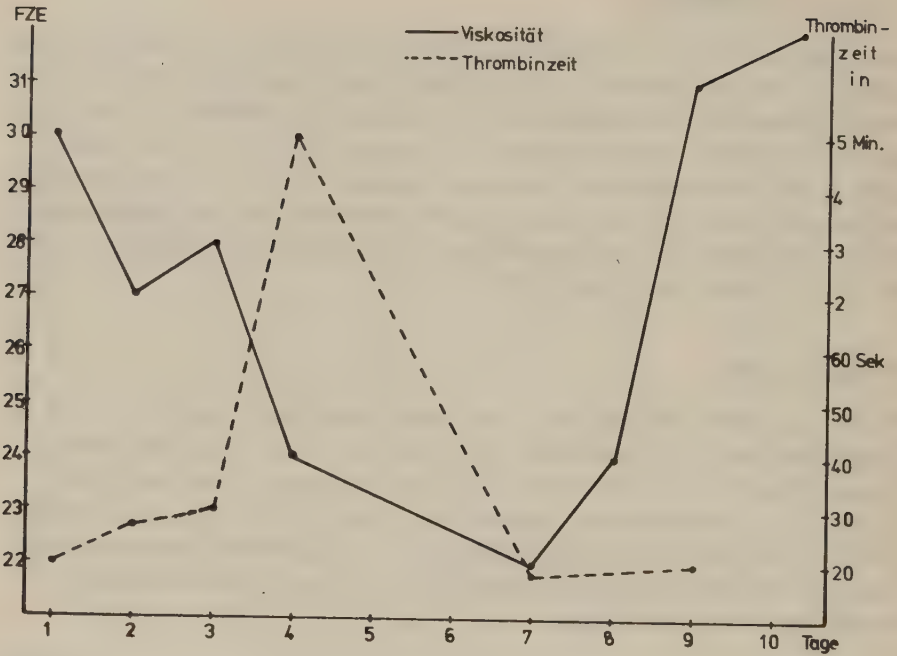
Tabelle 11

Viskosität nach Gaben von Liquemin in vivo

Tag	Viskosität in FZE	Thrombinzeit in sec.
1.	30	20
2.	27	27
3.	28	30
4.	24	5 Min.
7.	22	18
8.	24	
9.	31	20
10.	32	▲

Grafik 14

Viskosität eines Patienten bei Heparin-gaben



X. Wirkung von ATP (Laevadosin) auf die Viskosität in vivo

1. Versuchsanordnung

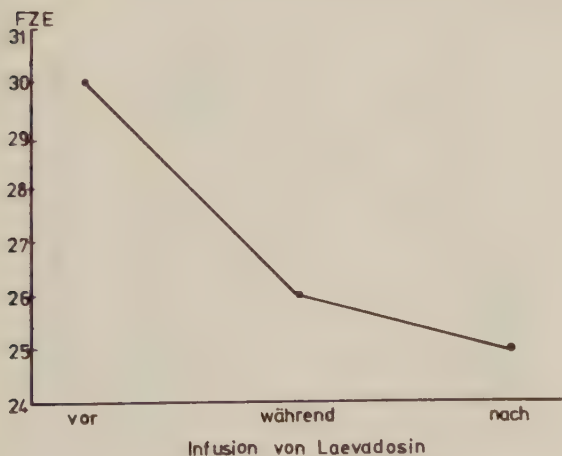
10 ml Laevadosin wurden mit physiol. Kochsalzlösung 1:4 verdünnt und mit der Braunmotorspritze über die Art. femoralis infundiert. Blut wurde zur Viskositätsbestimmung mit Kanüle No. 12 und 5 ml Plastikeinmalspritze aus dem Rete venosum dorsale pedis entnommen. Es wurden Messungen vor der Infusion, während und sofort nach der Infusion vorgenommen.

2. Ergebnisse

Die Viskosität sinkt im Verlauf der Infusion beträchtlich - 5 FZE-, wie es auch an der Hyperaemie des Beines deutlich zu sehen und zu fühlen ist (siehe Grafik 15).

Grafik 15

Wirkung von Laevadosininfusion auf die Viskosität



XI. Wirkung von Adrenalin auf die Viskosität in vitro

1. Versuchsanordnung

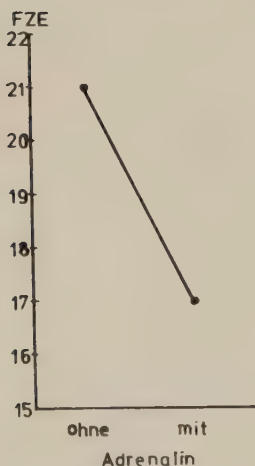
Die bestimmte Konzentration von Adrenalin wurde in eine Plastik-einmalspritze 5 ml gefüllt; mit einer Kanüle No. 12 und der vor-gefüllten Plastikeinmalspritze wurde ungestautes Blut aus der Cubitalvene entnommen, vermischt mit der vorhandenen Adrenalin-menge und sofort die Viskosität bestimmt. Zum Vergleich wurde physiol. Kochsalzlösung in derselben Konzentration mit Nativblut vermischt und die Viskosität ermittelt.

2. Ergebnisse

Mit 0,01 γ Adrenalin pro ml Nativblut wurde die Viskosität bestimmt. Sie zeigte eine Abnahme von 5 FZE. Adrenalin wirkt also in dieser Dosis auch direkt auf die Viskosität und nicht über die Gefäßwand. (siehe Grafik 16).

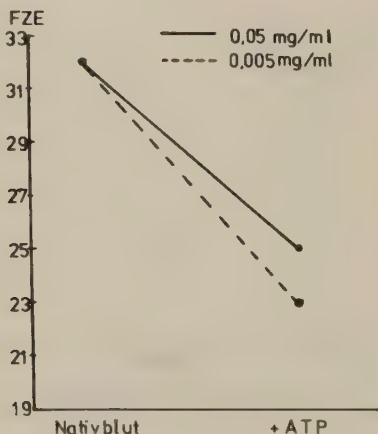
Grafik 16

Viskosität bei Adrenalin
(0,01 γ /ml)



Grafik 17

Laevadosin im Nativblut



XII. Viskosität bei Gaben von Laevadosin in Nativblut

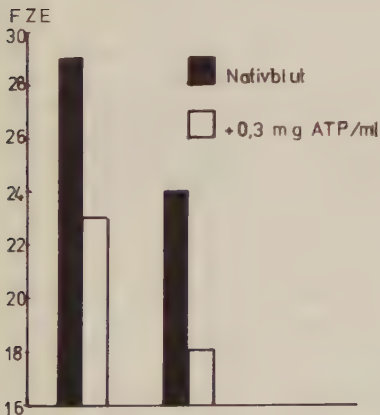
Laevadosin wurde in verschiedenen Dosierungen, wobei immer der Gehalt von ATP in mg maßgebend war, Nativblut zugesetzt und die Auswirkung auf die Viskosität gemessen.

Es zeigte sich, daß die Viskosität unter Laevadosin, wie in vivo, abnimmt, und daß bei hoher Dosierung - 0,3 mg ATP/ml Nativblut - auch die Gerinnung stark verzögert wird. Die physiol. Dosierung von 0,005 mg ATP/ml Nativblut ergibt eine maximale Viskositätserniedrigung, eine zehnfach höhere (0,05 mg/ml) Dosierung vermag die Viskosität nicht stärker zu senken, auch ist bei beiden Dosierungen die Gerinnungszeit normal (siehe Grafik 17 und Tabelle 12).

Die Dosierung von 0,3 mg ATP/ml Nativblut senkt die Viskosität zu Werten wie Citratblut (siehe Grafik 18) und verzögert die Gerinnung bis zu 10 Min. (siehe Grafik 18a und Tabelle 12).

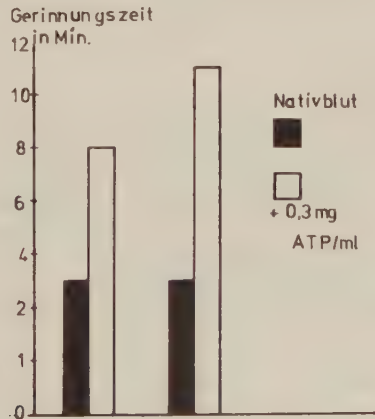
Grafik 18

Nativblut und 0,3 mg ATP / ml
bei zwei Versuchen



Grafik 18a

Gerinnung bei Gaben von
Laevadosin



XIII. Viskositätsänderung durch Laevadosin und reines ATP (Triadenyl) in heparinisiertem Blut

Um die Dauer der Wirkung von Laevadosin in vitro zu bestimmen, wurde nach denselben Versuchsbedingungen wie in XI. noch zusätzlich Heparin in der Dosierung von 500 Einheiten/ml Nativblut hinzugegeben. Da Heparin die Viskosität nicht stark beeinflusst, siehe auch VI., schien es dafür geeignet zu sein.

Die Viskosität wird durch das Nukleosid- und Nukleotidgemisch des Laevadosins entscheidender gesenkt als durch reines ATP (Triadenyl). Die Dauer der Wirkung ist die gleiche. Bei der geringen Konzentration von 0,0005 mg ATP/ml Nativblut nimmt die Dauer der Wirkung von ATP auf die Viskosität früher ab. Bei einer Konzentration 0,00005 mg ATP/ml Nativblut ist nur noch eine sehr geringe Verminderung der Viskosität zu sehen (siehe Grafik 19 und Tabelle 12).

Grafik 19

Viskositätsänderung durch Laevadosin und durch Triadenyl;
Dauer der Einwirkung

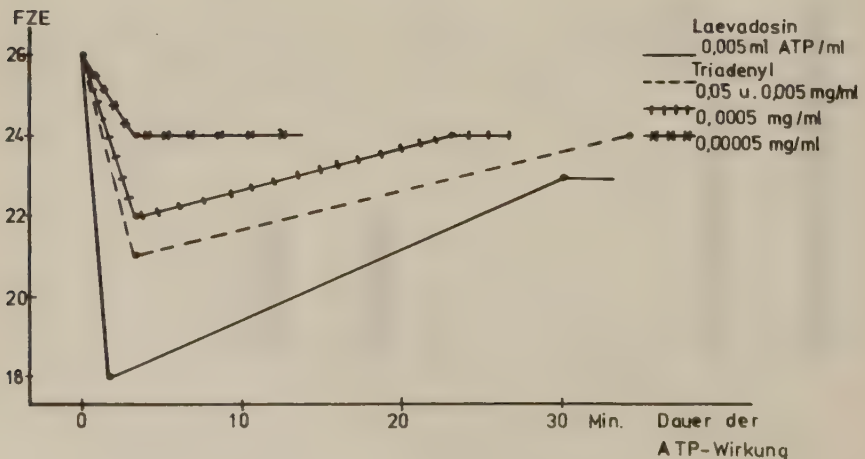


Tabelle 12

Laevadosin im Nativblut

(Es wurde die Dosierung nach der Menge des ATP im Nucleosid- und Nucleotidgemisch gerichtet)

Dosierung 0,005 mg ATP/ml Nativblut

Viskosität in FZE Nativblut	Viskosität in FZE Nativblut + 0,005 mg ATP/ml
32	23

Dosierung 0,05 mg ATP/ml Nativblut

Viskosität in FZE Nativblut	Viskosität in FZE Nativblut + 0,05 mg ATP/ml
32	25

Dosierung 0,3 mg ATP/ml Nativblut

Viskosität in FZE Nativblut	Viskosität in FZE Nativblut + 0,3 mg ATP/ml
24	18

Gerinnungszeit: 3 Min. 8 Min.

29 23

Gerinnungszeit: 3 Min. 11 Min.

Laevadosin in dem Heparinblut (0,005 mg ATP/ml + 500 U Heparin/ml)

Viskosität in FZE Nativblut	Viskosität in FZE Heparinblut + 0,005 mg ATP	Viskosität in FZE nach 30 Min.
26	17	23

Reines ATP (Triadenyl) im Heparinblut (500 Einheiten Heparin/ml)

Dosierung 0,005 mg ATP/ml

Viskosität in FZE Nativblut	Viskosität in FZE Heparinblut + ATP	Viskosität in FZE nach 34 Min.
26	21	24

Dosierung 0,05 mg ATP/ml

26 21 nach 30 Min.
24

Dosierung 0,0005 mg ATP/ml

26 22 nach 23 Min.
24

D DISKUSSION DER ERGEBNISSE

I. Kritik der Methoden

a) Viskosität

Die Viskositätsbestimmung mit dem Kugelfallviskosimeter ist einfach in ihrer Ausführung, Fehlerquellen können leicht erkannt und korrigiert werden. Die Meßwerte erfassen allerdings nicht nur die Viskosität, sondern auch die Oberflächenspannung der eintauchenden Meßkugel. Auch muß beachtet werden, daß sich der Abstand der Meßkugel von der Wand des Meßgefäßes immer gleich verhält, d.h. es darf kein Meßgefäß mit größerem oder kleinerem Durchmesser verwendet werden, da sich die Viskosität des Blutes, besonders die Aggregation der Erythrozyten, auch nach dem Durchmesser der Gefäße richtet. Das verchromte Meßgefäß war silikonisiert, die Meßkugel nicht. Die Auswirkung der Meßkugel auf die Adhaesivität und Aggregation der Thrombozyten und auf die Aggregation der Erythrozyten konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht festgestellt werden. Die Fallgeschwindigkeit der Meßkugel war wegen der verschiedenen Viskosität nicht konstant. Deshalb war auch die "shear"Rate, die aus der Geschwindigkeit der Meßkugel und dem Abstand der Meßkugel vom Meßgefäß besteht, nicht konstant. Die gemessenen Werte sind daher nur mit Werten des gleichen Viskosimetertyps und gleicher Arbeitsweise vergleichbar.

Die Reproduzierbarkeit der Viskosität war bei gleichen Patienten an verschiedenen Tagen und gleichen Bedingungen erstaunlich gut.

b) Plättchenadhaesionstest und Plättchenagglutinationstest nach BREDDIN

Beide Tests sind klinisch erprobt und bei korrekter Handhabung gut reproduzierbar.

II. Diskussion der Ergebnisse

a) Viskositätsuntersuchung an oberen und unteren Extremitäten

Das Ergebnis der Viskositätsuntersuchung brachte eine niedrigere Viskosität in dem Rete venosum dorsale manus als im Rete venosum dorsale pedis. Zwei Messungen des Haematokriten brachten keinen Unterschied zwischen oberer und unterer Extremität, so daß die Änderung der Viskosität nicht durch eine Veränderung des Haematokriten erklärt werden könnte. Eher scheint diese Veränderung durch haemodynamische Ursachen, geringere Fließgeschwindigkeit des Blutes in den venösen Gefäßen der unteren Extremität und damit erhöhte Viskosität, erklärt zu werden. Ob diese erhöhte Viskosität zur stärkeren Bildung von Thrombosen führt, wie sie in den unteren Extremitäten häufiger zu finden sind als in den oberen, ist noch nicht untersucht worden. Die Thrombozyten zeigten kein einheitliches Verhalten. Dies könnte auch durch die verschiedenen Angiopathien der Patienten erklärbar sein. Der PAI und PAT lagen meist über der Norm.

b) Viskosität vor und nach Arbeit

Arbeit in einer Extremität senkt die Viskosität, den PAI und den PAT in dieser Extremität. Dies zeigt möglicherweise eine Abhängigkeit der Viskosität mit von der Thrombozytenfunktion. Auf welche Weise der Effekt zustande kommt z.B. über die visköse Metamorphose der Thrombozyten, ist noch ungeklärt. Es könnten aber auch Stoffwechselmetaboliten, pH-Änderungen, die gleichzeitig einen Einfluß auf die Erythrozytenaggregation haben, diese Viskositätsänderung mitbewirken.

BREDDIN fand bei Arbeit am Ergometer bis zur subjektiven Erschöpfung eine Erhöhung der Adhaesivität der Blutplättchen, konnte aber dieses Ergebnis in einem weiteren Versuch mit anderen Bedingungen (5 - 10 Min. 150 - 200 Watt am Ergometer) nicht sichern. BREDDIN stellte fest, daß sich der PAT nicht in kurzen Zeiträumen verändert, eher in größeren Zeiträumen von Tagen oder Wochen.

c) Viskosität bei Verschlüssen in Extremitäten

Die Viskosität ist distal von Verschlüssen geringer als in kontralateralen Extremitäten ohne Verschuß. Dies könnte auf dem "thixotropic" - Effekt des Blutes beruhen, da das Lumen eingeengt wird durch eine Stenose und die Gefäße im Kollateralkreislauf geringere Durchmesser aufweisen und damit die Strömungsgeschwindigkeit zunimmt. Die Aggregation der Erythrozyten nimmt in Gefäßen mit kleinerem Durchmesser ab und damit könnte eine Senkung der Viskosität bewirkt werden. Der "thixotropic"-Effekt der Verschlüsse, der von Mikrosekunden bis zu Minuten anhält, könnte vielleicht noch in dem venösen Bereich erfaßt werden. Auch die Abnahme der Adhaesivität der Blutplättchen könnte durch diesen Effekt mitbewirkt werden.

d) Viskosität und Blutdruck in Narkose

Mit dem Sinken des Blutdruckes in Narkose fällt die Viskosität. Diesen Effekt zu deuten ist schwierig. Das Sinken des Blutdruckes bewirkt eine Verlangsamung des Blutstromes und damit eigentlich eine Erhöhung der Viskosität. Diese Wirkung muß durch einen anderen Effekt nicht nur ausgeglichen, sondern sogar übertroffen werden. Ob dieser Mechanismus über eine verminderte Aggregation der Erythrozyten oder Thrombozyten läuft, ist bisher ungewiß. Auch muß der Einfluß des Kontrastmittels auf die Viskosität berücksichtigt werden.

e) Viskosität bei Patienten mit Sympathektomie

Die Auswirkung der Sympathektomie auf die Viskosität ist nicht einheitlich. Nur bei einem Patienten von fünf konnte eine Erniedrigung der Viskosität nach der Operation gemessen werden. Hier dürfte erst ein größerer Patientengut weitere Aufschlüsse über die Wirkung des Eingriffes auf die Viskosität bringen.

f) Viskosität des Nativ-, Citrat- und Heparinblutes

Die Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung bewirkt bei Nativblut meist eine Lösung der Erythrozytenaggregationen (MAEDOW), was sich durch die leichte Senkung der Viskosität bemerkbar macht.

Calziumionen sind bei der Gerinnung ein unentbehrlicher Faktor. In dieser Untersuchung soll nur ihre Bedeutung für die Funktion der Thrombozyten erörtert werden. Die visköse Metamorphose der Blutplättchen benötigt Calziumionen (BETTEX - GALLAND, E.F. FISCHER), auch ist eine calziumabhängige ATP-ase in der Blutplättchenwand lokalisiert (LÖHR). Calziumionen sollen durch ADP-Freisetzung die Adhaesion und Aggregation der Thrombozyten fördern (HELLEM). Die Notwendigkeit von Calziumionen für die Aggregation fanden HOVIG, BORN und GROSS, SHERMER, LE ROY. BORN (1967) fand, daß diese Funktion der Calziumionen von ihrer Konzentration abhängig ist. Über eine Konzentration von $1,7 \times 10^{-3}$ M hemmen Calziumionen die Aggregation der Thrombozyten. Im Gegensatz dazu steht BRINKHOUS et al., der 1961 fand, daß Calzium-, Magnesiumionen und ADP für die Aggregation nicht nötig sei.

Die Adhaesion der Thrombozyten, fand O'BRIEN, sei unabhängig von allen anderen Gerinnungsfaktoren außer Calziumionen. Zu denselben Ergebnissen kamen EASTHAM, GARVIN, HELLEM und BORCHGREVINK. Da Calziumionen für die Funktion der Thrombozyten entscheidend sind und die Viskosität mit dem Entzug von Calziumionen stark vermindert wird, kann die Mitwirkung von Thrombozyten bei der Viskosität nicht ausgeschlossen werden.

Die Viskosität wird durch Heparin in vitro nicht bedeutend beeinflusst. Dies stellte auch ECKSTEIN, BOCK, GREGG fest. Verminderte Aggregation und Adhaesion der Blutplättchen durch Heparin wird von BARANOWSKY, QUICK, BEST, Mc LEAN, ZUCKER berichtet. BORCHGREVINK fand, daß Heparin keinen Einfluß auf die Adhaesivität der Blutplättchen hat. Weiter entdeckte LAUFMANN, MARTIN, TANTURI, ZSOTER, ZATSO, LUSTIG und SWANK, daß Erythrozytenkonglutinate durch Heparin verhindert oder aufgelöst werden.

Verschiedene Wirkung der Heparintherapie auf die Viskosität fan-

den auch DINTENFASS und ROZENBERG, die bei einem Patienten eine leichte Erniedrigung und bei einem zweiten eine starke Erhöhung der Viskosität nach Heparinalgaben feststellten. MUSTARD et al. beobachteten, daß der zuerst antithrombotische Effekt von Heparin durch eine Phase abgelöst wird, in der die Ablagerung von Thromben erhöht ist.

g) Viskosität bei Gaben von Laevadosin und ATP

Die Viskosität wird durch Gaben von ATP und Laevadosin, ein Muskel-Coferment Gemisch mit ATP, ADF, AMP, Adenosin, Inosin, Guanosen und Uridin, gesenkt. Der Einfluß von ATP auf die Funktion der Thrombozyten besteht in einer Hemmung der Adhaesion (O'BRIEN); dieselbe Eigenschaft besitzen AMP und Adenosin, wobei Adenosin 10 x stärker hemmend auf die Adhaesion und Aggregation der Blutplättchen wirkt als AMP (BORN 1967). Adenosinverbindungen, die die Blutplättchenaggregation hemmen, wirken gleichzeitig als Vasodilatoren (BORN et al. 1965). Keinen Einfluß auf die Aggregation besitzen Adenin, Inosin, Guanosen und Cytidin (BORN 1963). Stark aggregationsfördernd wirkt sich das Abbauprodukt von ATP, das ADP auf die Blutplättchen aus (DEYKIN, EASTHAM, HELLEM und GAARDER), wobei die Aggregation proportional der ADP-Konzentration ist (BORN, GROSS 1963).

Adrenalin fördert die Freisetzung von ADF aus den Blutplättchen, was durch die aktive Aufnahme des Adrenalins und Noradrenalins durch die Blutplättchen zu erklären ist (BORN, SONO et al.).

Der ATP-Verbrauch der Erythrozyten ist bedeutend; der Verlust von ATP ändert die Form der Erythrozyten, erneute Zugabe stellt die alte Form wieder her (JANDL, HARRIS, NAKAO et al.). Die Formänderung der Erythrozyten wirkt sich auf den "Shear"-Effekt und auf die Viskosität des Blutes aus, wie DINTENFASS mit seinen Studien über Sichelzellanämie feststellte.

Gaben von ATP und verwandten chemischen Substanzen beeinflussen die Viskosität, wobei ihr Wirkungsmechanismus wahrscheinlich über eine Einwirkung auf die Thrombozyten und Erythrozyten geht.

E ZUSAMMENFASSUNG

Die Viskosität von Humanblut wurde unter verschiedenen Gesichtspunkten bestimmt, und der Einfluß der Thrombozyten auf die Viskosität wurde zu ermitteln versucht. Die Viskosität wurde mit einem Kugelfallviskosimeter von REIS und MÜLLER gemessen. Die Funktion der Thrombozyten wurde nach dem Adhaesionstest (PAI) und dem Aggregationstest (PAT) von BREDDIN angegebener Methode ermittelt. Die Viskosität in oberen und unteren Extremitäten ist nicht gleich; bei 32 Patienten war in der unteren Extremität die Viskosität erhöht. Ein Unterschied in der Thrombozytenfunktion zwischen oberer und unterer Extremität konnte nicht festgestellt werden, ebenso blieb der Hämatokrit gleich.

Arbeit senkt die Viskosität. Die Adhaesivität und Aggregation der Thrombozyten nahm im Anschluß an eine Arbeit von 5 Min. bei 11 von 12 bzw. 10 von 12 Patienten ab.

Bei 12 Patienten mit gesicherten Verschlüssen in der Extremität konnte in 10 Fällen eine verringerte Viskosität nach dem Verschuß festgestellt werden. Auch war der Plättchenadhaesionstest deutlich niedriger, während der Aggregationstest kein einheitliches Ergebnis brachte.

Der Blutdruck und die Viskosität in Narkose wurde bei 4 Personen, die angiographiert wurden, bestimmt. Mit dem Blutdruck fiel im Verlauf der Narkose auch die Viskosität und mit Ende der Narkose stieg sowohl der Blutdruck als auch die Viskosität wieder an. Die Sympathektomie bewirkte nur bei einem Patienten von fünf eine Senkung der Viskosität.

Gaben von Heparin bewirkten bei einem Patienten eine deutliche Abnahme der Viskosität, bei einem weiteren Patienten eine leichte Erniedrigung und bei einem dritten eine leichte Erhöhung der Viskosität. Infusion von Laevadosin in die A. femoralis senkte die Viskosität in der betreffenden Extremität deutlich.

Die Viskosität von Heparin-, Citrat- und Nativblut unterscheidet sich deutlich. Citratblut besitzt eine sehr geringe Viskosität,

während Heparin nur eine geringe Senkung der Viskosität in vitro bewirkt. Der Einfluß von ATP und verwandten chemischen Substanzen zeigte, daß ATP die Viskosität in vitro senkt, und bei hohen Dosen auch die Gerinnungszeit verlängert wird.

Die Untersuchung zeigt die Bedeutung der Viskosität für die Durchblutung, wobei die Viskosität durch verschiedene Einflüsse verändert werden kann. Eine Rolle in der Viskositätsänderung dürften dabei die Thrombozyten übernehmen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Belenke, O. und Zelander T.:
Filamentous substructure of microtubules of
the marginal bundle of mammalian blood pla-
telets.
J.Ultrastruc.Res. 19, 147 (1967)
- Bettex Galland, M. und E.F. Lüscher, G. Simon, P. Vassalli:
Induction of viscous metamorphosis in human
blood platelets by means other than thrombin.
Nature 200, 1109 (1963)
- Bettex Galland, M. und E.F. Lüscher:
Untersuchungen über die Auslösung der viskösen
Metamorphose der menschlichen Blutplättchen
durch Immunkomplexe.
Path.Microbiol. 27, 533 (1964)
- Boblawski, A. and S. Niewiarowski:
Dissociation of platelets antiheparin factor
from lipoprotein lipase inhibitor.
Blood 26, 554 (1965)
- Bollinger, A., E. Lüthy, E. Jenny:
Vollblutviskosität bei verschiedenen Scherge-
schwindigkeiten und ihre Beeinflussung durch
niedermolekulares Dextran.
Klinische Wochenschrift 18, 339 (1967)
- Born, G.V.R., M.J. Gross:
The aggregation of blood platelets.
J.Physiol. 168, 178 (1963)
- Born, G.V.R.:
Uptake of adenosine and adenosine diphosphate
by human platelets.
Nature 206, 1121 (1965)
- Born, G.V.R., M.J. Hashem, M. Goldman, R.D. Lowe:
Comparative effectiveness of adenosine analo-
gues as inhibitors of blood platelet aggregation
and as vasodilator in man.
Nature 205, 678 (1965)
- Born, G.V.R.:
Inhibition of thrombogenesis by inhibition of
platelet aggregation.
Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 21, 159
(1966)
- Born, G.V.R., D.C.B. Mills, G.C.K. Roberts:
Potentiation of platelet aggregation by adre-
naline.
J.Physiol. 191, 43 (1967)

- Born, G.V.R. Die Wirkung von Adenosindiphosphat (ADP) und verwandten Substanzen auf die Adhaesion von Blutplättchen in vitro und in vivo.
in: "Der Thrombozyt" von Marx R., München 1969
- Branemark, P.J.: Experimental Biomicroscopie
Bibl.anat.vol. 5, 22 (1965)
- Breddin, K., J. Banke:
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten.
Blut XI, 144 (1965)
- Breddin, K., W. Hach:
Agglutination und Adhaesivität der Thrombozyten nach körperlicher Belastung.
Thrombos, Diathes. haemorrh. XV., 99 (1966)
- Breddin, K.: Die Thrombozytenfunktion bei haemorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
Stuttgart 1968
- Breddin, K.: Thrombozytenzählung und Thrombozytenausbreitung.
Ärztl. Labor 14, 338 (1968)
- Breddin, K.: Zur Klinik der Thrombozytopathien.
in Marx, R.: Der Thrombozyt, München (1969)
- Brinkhous, K.M.: Platelets, Their Role in Hemostasis and Thrombosis.
Stuttgart 1967
- Clayton, S., G.V.R. Born, M.J. Gross:
Hemmung der Aggregatbildung von Thrombozyten durch Nucleoside.
Chem. Zbl. 39, 136 (1965)
- Cruz, W.O., M.M. Oliviera:
Hemostatis properties of heparinised blood after short contact with foreign surfaces.
J.Lab.a.Clin.Med. 59, 286 (1962)
- Cruz, O.W.: ATP as a key substance in Hemostasis.
in G.V.R. Born: Drugs in Relation for blood coagulation, London 1968
- Dintenfass, L.: Rheologic approach to thrombosis and atherosclerosis.
Angiology 15. 333.(1964)
- Dintenfass, L.: A preliminary outline of the blood high viscosity syndrome.
Arch.Intern.Med. 118, 427 (1966)

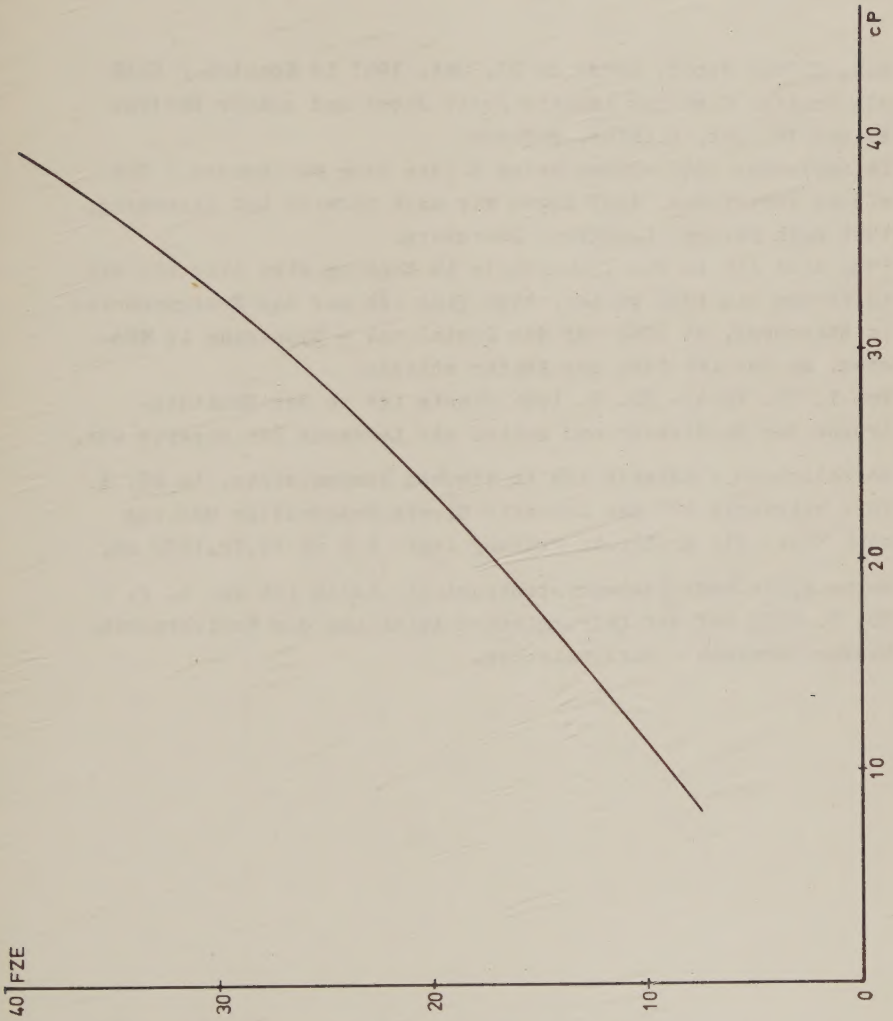
- Dintenfass, L. and M.C. Rozenberg:
Some observation of the viscosity of blood in various diseases. Effect of intravenous Heparin.
Angiologica 4, 116 (1967)
- Dintenfass, L.:
Fluidity (internal viscosity) of the erythrocyte and its role in physiologia and pathologie of circulation.
Haematologia 2, 19 (1968)
- Dost, H.:
Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit.
Thieme, Leipzig 1953
- Eckstein, R.W., Bock, D., Gregg, D.E.:
Blood viscosity under different experimental conditions and its effect on blood flow.
Amer.J.Physiol. 135, 772 (1942)
- Fahraeus, R.:
Zellgehalt und Strömungswiderstand in verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems.
Dt. Med. Wochenschrift 86, 2266 (1961)
- Fischer, M. und E. Deutsch:
Thrombozytenkoagulationsfaktoren.
in R. Marx: Der Thrombozyt, München 1969
- Frasher, W.G.:
Microcirculation and Rheology.
Bibl.anat.vol. 5, 22 (1965)
- Gaarder, A., L. Joesen, S. Lalend, A. Hellem und P.W. Owren:
Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets.
Nature 192, 531 (1961)
- Gastpar, H.:
Physiol. Bedeutung und pharm. Wirkung des Heparins.
Stuttgart 1965
- Gebmann, G. und W. Bleifeld:
Lebensdauer und Abbauort menschlicher Thrombozyten bei Thrombopenin.
in R. Marx: Der Thrombozyt, München 1969
- Gollup, S., A.W. Ulin:
Heparin induced thrombozytopenia in man.
J.Lab.a.Clin. 59, 430 (1962)
- Gress, R.:
Therapie thrombozyterer Erkrankungen.
in R. Marx: Der Thrombozyt, München 1969

- Hampton, J.R., J.R.A. Mitchell:
Effect of aggregating agents on the electrophoretic mobility of human platelets.
British med. J. 1, 1074 (1966)
- Harder, H., Editor: 3. Konferenz über Microcirculation
Karger, Basel 1963
- Harder, H.: Techniques for Clinical Examination and Evaluation of the Microvascular System.
Bibl.anat.vol. 5, 2 (1965)
- Harris, J.W.: The red cell.
Harvard University Press, Boston (1963)
- Hellem, A.J.: Platelet adhesiveness.
in K.G. Jensen and S.A. Killmann: Blood Platelets.
Kopenhagen 1968
- Holemans, R., A. Deprez:
Etude de L'interaction entre plaquette sanguines et Heparinoides.
Devne d'Haematologie, 15, 192 (1960)
- Jandl, J.H., Editor: Symposion on disorders of the red cell.
Amer.J.Med. 41, 657 (1966)
- Johnson, P.C.: Review of Previous Studies and Current Theories of Autoregulation.
Circulation Research 15 Suppl. 1 (1964)
- Köppel, G.: Elektronenmikroskopische Funktionsmorphologie der Thrombozyten unter Berücksichtigung von Fibrinogen und Fibrin.
in R. Marx: Der Thrombozyt, München 1969
- Löhr, G.W., H.D. Waller und R. Gross:
Beziehungen zwischen Plättchenstoffwechsel und Retraktion des Blutgerinsels.
Dt.Med.Wschr. 86, 897 (1961)
- Lundholm, L.: The mechanism of the vasodilatator effect of Adrenaline.
Acta Physiol.Scand. 39, 133 (1956)
- Lüscher, E.F.: Die Biochemie der Gerinnungsfaktoren der Thrombozyten.
in: Bloodclotting factors, London - New York 1959
- Lüscher, E.F.: Retraction activity of the platelets.
in S.A. Jousen et al.: Blood platelets, Boston 1961

- Manteuffel-Szoege, L.W., Sitrowski-Fils, S. Maczenski:
Einfluß der fallenden Temperatur auf die Blut-
viskosität und auf die Leistung des Kreislauf-
systems.
Zschr.ges.inn.Med. 14, 798 (1959)
- Marx, R.: Der Thrombozyt, München 1969
- Mustard, I.F., Murphy, E.A., Rowsell, H.C., Downie, H.G.:
Factors influencing thrombus formation in vi-
vo.
Am.J.Med. 33, 621 (1962)
- Mustard, J.F., M.A. Packham:
Circulation 39, 20 (1969)
- Nakao, M., T.Nakao, S. Yamazoe:
ATP and maintenance of shape of the human red
cells.
Nature 182, 945 (1960)
- Nakao, M., T.Nakao, S. Yamazoe, H. Yoshikawa:
ATP and shape of erythrocyte.
Biochem.J. 49, 487 (1961)
- Pappenheimer, J.R. and W.B. Kinter:
Hematocrit ratio of blood within mammalian kid-
ney and its significance for renal hemodyna-
mic.
Amer.J.Physiol. 189, 377 (1956)
- Pilgeram, L.O., D.A. Loegering:
Regulierungsmechanismus des flüssigen Zustandes
des Blutes: Rolle von ATP.
Chem. Zbl. 1, 197 (1965)
- Quick, H.J.: Antikoagulierende Wirkung von ATP.
Nature 200, 469 (1963)
- Reis, A., H. Müller: Kugelfallviskosimeter zur schnellen, automati-
schen Bestimmung der Viskosität kleiner Flüs-
sigkeitsmengen.
Elektromedizin 10, 85 (1965)
- Replogle, R.L., H.I. Meiselman, E.W. Merrill:
Circulation 36, 148 (1967)
- Salzmann, E.W., D.A. Chamber, L.L. Neri:
Possible mechanism of aggregation of blood
platelets by ADP.
Nature 201, 167 (1966)
- Sauer, I., Y.Kakimoto, M. Takesada:
Active transport of epinephrine into blood
platelets.
Amer.J.Physiol. 197, 81 (1959)

- Shermer, R.W., R.G. Mason, R.H. Wagner, K.M. Brinkhous:
Studies on thrombin induced platelet agglutination.
J.exp.Med. 114, 905 (1961)
- Strumia, M.M., M. Phillips:
Effect of red cell factor on the relative viscosity of whole blood.
Amer.J.Clin.Path. 39, 464 (1963)
- Swank, R.L.:
Blood viscosity in cerebrovascular disease,
11. anual meeting of the American Academy of
Neurology, Los Angeles 1959
- Thimm, W., W. Dissmann, R. Eisele:
Blut und kolloidale Volumenersatzmittel.
Med.Welt 12, 477 (1970)
- Vogler, P. und J.C. Cordes:
Grundprobleme der neuen Hämodynamik und therapeutische Konsequenzen.
Leipzig 1967
- Wayland, H.:
Rheology and Microcirculation.
Bibl.anat.vol. 5, 22 (1965)
- Wayland, H.:
Rheological Measurements Applicable to the
Microcirculation.
Bibl.anat.vol. 5, 22 (1965)
- White, J.G. and W. Crivit:
Fine structural localisation of adenosine triphosphatase in human platelets and other blood cells.
Blood 26, 554 (1965)
- Willnow, R.:
Microvascular Architecture and Topographie.
Bibl. anat. vol. 5, 22 (1965)
- Yoffery, J.M.:
Light Microscopy Studies in Bone Marrow Structure and Function.
Bibl.anat.vol. 5, 22 (1965)
- Aledort, L.M., S.B. Troup, R.I. Weed:
Human platelet ATP-ase activities, Relationship of localisation to function.
J.Clin.Invest. 45, 380 (1966)
- Bettex Galland, M. und E.F. Lüscher:
Zur Biochemie der Thrombozyten.
in R. Marx: Der Thrombozyt, München 1969
- Monro, F.A.G.:
Corpuscular Deformation, Flow Velocity and Vascular Diameter.
Bibl.anat.vol. 5, 22 (1965)

Eichkurve des Viskosimeters



Lebenslauf

Ich, Hilmar Jobst, wurde am 23. Okt. 1943 in Komotau / CSSR als drittes Kind des Lehrers Josef Jobst und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Richter, geboren.

Im September 1945 wurden meine Eltern nach Mühlhausen / Thüringen vertrieben. 1947 zogen wir nach Söcking bei Starnberg, 1951 nach Percha, Landkreis Starnberg.

1950 trat ich in die Volksschule in Söcking ein, besuchte sie in Percha bis 1955 weiter. 1955 ging ich auf das Realgymnasium in Starnberg, ab 1962 auf das Pestalozzi - Gymnasium in München, an dem ich 1964 das Abitur ablegte.

Vom 1. 10. 1964 - 30. 9. 1966 diente ich in der Sanitäts-truppe der Bundeswehr und schied als Leutnant der Reserve aus.

Anschließend studierte ich in München Humanmedizin. Am 28. 5. 1971 heiratete ich die Lehrerin Gisela Brandmüller und zog nach Krün. Die ärztliche Prüfung legte ich am 18.12.1972 ab.

Meine erste Medizinalassistentenstelle hatte ich vom 1. 2. - 30. 5. 1973 auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Garmisch - Partenkirchen.

